

Aritmie cardiache Fibrillazione e flutter atriale: trattamento farmacologico

Alessandro Capucci, Giovanni Quinto Villani, Natale Marrazzo, Daniela Aschieri,
Daniela Pozzetti

U.O. di Cardiologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza

(Ital Heart J 2002; 3 (Suppl 3): 82S-87S)

© 2002 CEPI Srl

Per la corrispondenza:
Dr. Alessandro Capucci
*U.O. di Cardiologia
Ospedale Guglielmo
da Saliceto
Via Taverna, 49
29100 Piacenza*

Introduzione

I farmaci antiaritmici rimangono ancor oggi l'approccio terapeutico più utilizzato nel trattamento della fibrillazione atriale (FA) sia per ottenere il ripristino del ritmo sinusale che per aumentare la probabilità di successo delle terapie non farmacologiche. Vi sono ancora sicuramente delle questioni aperte relative all'efficacia, alla tollerabilità e alla sicurezza dei farmaci antiaritmici, in considerazione soprattutto del fatto che la FA non è un'aritmia clinicamente maligna: al momento attuale nuovi farmaci antiaritmici sono in via di sviluppo e valutazione clinica, per ottenere un miglioramento dell'efficacia terapeutica associato ad una diminuzione degli effetti collaterali.

Lo scopo di una terapia con farmaci antiaritmici è principalmente volto a: 1) ripristinare il ritmo sinusale, 2) aumentare l'efficacia della cardioversione elettrica, e 3) prevenire le recidive aritmiche.

È ancora controverso se una strategia terapeutica volta al controllo della risposta ventricolare sia migliore del ricercare il mantenimento del ritmo sinusale a tutti i costi, soprattutto in una popolazione non selezionata di pazienti con FA. Gli unici due studi attualmente disponibili, il PIAF¹ e lo STAF², non hanno dato risultati conclusivi per l'esiguità della popolazione studiata: è auspicabile che lo studio AF-FIRM³ attualmente in corso possa sciogliere questo nodo terapeutico.

In questa relazione si cercherà di specificare l'utilità dei farmaci antiaritmici in varie condizioni cliniche associate alla FA.

Ripristino del ritmo sinusale

I farmaci antiaritmici giocano ancora un ruolo predominante nell'ottenere il ripristino del ritmo sinusale: sono numerosi gli studi riportati in letteratura che documentano un'elevata efficacia terapeutica (< 80%), pur non specificando sempre il tempo intercorso tra somministrazione e risultato terapeutico. I farmaci antiaritmici di classe differente hanno dimostrato di avere risultati sovrapponibili (Tab. I)⁴⁻²³. Volendo paragonare in maniera corretta i differenti farmaci antiaritmici occorre considerare: 1) la via di somministrazione del farmaco, 2) il tempo di ripristino del ritmo sinusale, 3) la durata della FA, 4) la funzione ventricolare sinistra, e 5) l'assenza o la presenza di cardiopatia.

Vi è inoltre da tenere presente che l'effetto "placebo" è significativamente rilevante (> 50% a 12-24 ore) nelle FA di durata ≤ 48 ore, che la durata della FA è elemento cruciale per definire la risposta ai farmaci antiaritmici e che al momento attuale è indispensabile il trattamento intraspedaliero per poter valutare l'efficacia terapeutica.

Fibrillazione atriale parossistica (< 48 ore) in pazienti con funzione ventricolare sinistra normale. I pazienti con tali caratteristiche sono quelli in cui la terapia con farmaci antiaritmici ottiene i risultati migliori e nei quali i farmaci antiaritmici della classe 1C sono considerati di prima scelta. La loro efficacia è di circa l'80% a 6-8 ore con un tempo medio di ripristino del ritmo sinusale di circa 3 ore; le vie di utilizzazione possibili sono sia quella orale che quella endovenosa^{8,9,11,12,24}.

Tabella I. Farmaci antiaritmici utilizzati nel ripristino del ritmo sinusale.

Farmaco	Via di somministrazione	Tempo di efficacia	Efficacia (%)	Eventi avversi (%)
Quinidina ^{4,5}	Orale	< 24 ore	59-92	3-46
Procainamide ^{6,7}	Intravenosa	< 1.5 ore	43-88	2-12
Disopiramide	Intravenosa	< 8 ore	55-86	7
Propafenone ⁸⁻¹⁰	Intravenosa	< 4 ore	43-89	0-17
	Orale	< 5 ore	72-86	10-14
Flecainide ¹¹⁻¹³	Intravenosa	< 2 ore	65-96	7-31
	Orale	< 5 ore	78-95	21-23
Amiodarone ^{14,15}	Intravenosa	< 12 ore	25-89	7-27
Sotalolo ¹⁶	Intravenosa	< 4 ore	31-85	10-20
Esmololo ¹⁷	Intravenosa	< 40 min	6-50	14-19
Ibutilide ^{6,16,18,19}	Intravenosa	< 90 min	18-48	4
Dofetilide ²⁰⁻²³	Intravenosa	< 2 ore	30-35	3-8
	Orale	< 36 ore	6-18	
Placebo		< 12 ore	35-45	
		< 24 ore	55-85	
		< 48 ore	76-92	

La dose e.v. del propafenone e della flecainide è di 2 mg/kg in bolo lento (5-10 min) seguita da un'infusione continua di 0.007 mg/kg/min. Anche la somministrazione orale sia di propafenone 600 mg o di flecainide 300 mg in dose unica in pazienti di peso corporeo > 70 kg si è dimostrata terapeuticamente egualmente efficace.

Recentemente Khan¹⁰, rivalutando i risultati di efficacia e tollerabilità di 21 studi di terapia con propafenone, ha concluso che tale farmaco in somministrazione orale deve essere considerato come di prima scelta per la conversione a ritmo sinusale della FA di recente insorgenza. L'effetto proaritmico più temuto (il flutter atriale 1:1) è evenienza rara (< 0.5%) se il paziente viene mantenuto a riposo; non vi sono attualmente dati che supportino l'uso domiciliare del farmaco in tale contesto clinico.

In caso di controindicazione clinica od elettrocardiografica all'uso di farmaci antiaritmici della classe 1C altre sostanze vanno prese in considerazione. L'ibutilide (classe 3) alla dose di 1 mg (+ 1 mg dopo 15 min in caso di insuccesso) ha dimostrato un'efficacia del 30-40% a 60 min^{16,18}. La somministrazione deve obbligatoriamente essere monitorata dal punto di vista elettrocardiografico per il rischio proaritmico (torsioni di punta 1-5% dei casi), più evidente nel sesso femminile, con QT lungo basale, ipokaliemia, insufficienza cardiaca o presenza di cardiopatie organiche. L'amiodarone (10 mg/kg in bolo in 15-20 min seguito da un'infusione di 900 mg in 12 ore) è ugualmente frequentemente utilizzato, dimostrando un'efficacia media del 50-60% entro le prime 12 ore¹⁵. L'evento collaterale più frequente è l'ipotensione arteriosa; da considerare la necessità di utilizzare una via di infusione centrale per evitare flebiti venose periferiche. La dofetilide, farmaco della classe 3, è stata recentemente introdotta nel trattamento della FA e del flutter atriale e può costituire un'alternativa agli altri farmaci antiaritmici. Gli studi EMERALD²⁰ e SAFIRE-D²¹

hanno evidenziato come la dofetilide, alla dose di 500 mg 2 volte al giorno, sia efficace nell'ottenere il ripristino del ritmo sinusale in circa il 30% dei pazienti con FA di lunga durata^{22,23,25}. Il farmaco presenta come effetto collaterale significativo il rischio di "torsione di punta"; per tale motivo il dosaggio deve essere corretto in rapporto alla durata del QT e alla clearance della creatinina.

Fibrillazione atriale parossistica (< 48 ore) in pazienti con funzione ventricolare sinistra compromessa (o infarto miocardico acuto o bypass aortocoronarico). Diversi studi controllati hanno evidenziato come i farmaci della classe 1²⁶⁻²⁸ siano controindicati nel trattamento della FA in tali contesti clinici. L'amiodarone è da considerarsi il farmaco di prima scelta per ottenere il ripristino del ritmo sinusale in tali pazienti; l'ibutilide e.v. può essere considerata ma con cautela per il rischio proaritmico già citato.

Fibrillazione atriale persistente (≤ 48 ore). In questo contesto clinico l'efficacia dei farmaci antiaritmici è < 50% ed il paziente deve essere trattato con terapia ipocoagulante prima della cardioversione. L'approccio terapeutico di prima scelta è la cardioversione elettrica (preferibilmente bifasica) preceduta da ecografia transesofagea^{29,30}. In caso di assenza di immagini eco riferibili alla presenza di trombi endocavitari e/o parametri significativi per un rischio emboligeno, una cardioversione farmacologica con ibutilide può essere associata al ripristino del ritmo sinusale nel 30-40% dei casi⁶. In caso di necessità di una terapia ipocoagulante classica (4 settimane, INR 2-3), un trattamento preparatorio con amiodarone (600-800 mg/die)³¹ o con propafenone (600-900 mg/die)³² può aumentare la probabilità di efficacia della cardioversione elettrica. In tali pazienti con aritmia persistente, la terapia domiciliare con propafenone può teoricamente essere associata al rischio di comparsa di flut-

ter atriale 1:1³³; per tale motivo l'amiodarone deve essere considerato come prima scelta in tale contesto clinico. Recentemente è stata segnalata l'efficacia del trattamento con ibutilide e.v. in paziente con FA persistente ed in terapia con amiodarone, con un'efficacia del 39%, in assenza di effetti proaritmici significativi³⁴.

Flutter atriale. Nel trattamento del flutter atriale occorre considerare che:

- in tale aritmia la durata temporale non è elemento cruciale nel determinare l'efficacia della terapia con farmaci antiaritmici;
- i farmaci antiaritmici della classe 1 hanno una bassa efficacia terapeutica (20-30%);
- i farmaci antiaritmici della classe 3 sono da considerarsi di prima scelta.

Il ripristino del ritmo sinusale può essere ottenuto in più del 70% dei pazienti con l'uso dell'ibutilide¹⁹, terapia che deve essere riservata ai pazienti con funzione ventricolare sinistra conservata o moderatamente depressa. Numericamente meno consistente è il numero dei pazienti trattati con dofetilide³⁵, pur con efficacia sovrapponibile. L'amiodarone presenta un'efficacia ridotta (< 60%) e necessita di un'infusione prolungata; quest'ultimo farmaco è tuttavia preferibile in caso di depressa funzione ventricolare sinistra. Il mantenimento del ritmo sinusale può essere ottenuto nel 50-60% dei casi utilizzando farmaci antiaritmici quali l'amiodarone, il sotalolo, la dofetilide, il propafenone e la flecainide, pur con un'incidenza relativamente alta di effetti collaterali.

Farmaci antiaritmici e cardioversione elettrica. I farmaci antiaritmici sono attualmente utilizzati per aumentare l'efficacia di una procedura di cardioversione elettrica (mono/bifasica) di pazienti con FA persistente. In particolare l'ibutilide, l'amiodarone, il sotalolo ed i farmaci antiaritmici della classe 1C hanno dimostrato di incrementare l'efficacia della terapia elettrica e di ridurre la probabilità di recidive aritmiche precoci^{13,34,36-41}.

Mantenimento del ritmo sinusale

Il mantenimento del ritmo sinusale è uno dei più difficili obiettivi da raggiungere: vari studi hanno dimostrato come la terapia con farmaci antiaritmici sia in grado di assicurare un ritmo sinusale stabile a 6-12 mesi nel 50-60% dei casi (Tab. II)^{21,22,28,40-51}. È da ricordare come una riduzione significativa degli episodi aritmici possa essere considerata un risultato positivo, capace di ridurre l'incidenza di scompenso cardiaco, ipotensione od angina in tali pazienti.

In tale contesto clinico l'amiodarone si è dimostrato in numerosi studi il farmaco più efficace^{42,43,50,52} nonostante l'elevata incidenza di interru-

Tabella II. Farmaci antiaritmici utilizzati per il mantenimento del ritmo sinusale.

Farmaco	Eventi avversi più comuni	Controindicazioni	Indicazioni cliniche particolari	Efficacia (%)	
				6 mesi	12 mesi
Amiodarone (700-2000 mg/settimana) ⁴⁰⁻⁴⁴	Tossicità polmonare, fotosensibilità, polineuropatia, disturbi gastrointestinali, bradicardia sinusale, torsione di punta, tossicità epatica, disfunzione tiroidea	Ipotroidismo clinico o subclinico	Scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, BPAC	75-78,5	50-73
Disopiramide (400-750 mg/die)	Torsione di punta, scompenso cardiaco, glaucoma, ritenzione urinaria, secchezza alle fauci	Scompenso cardiaco	-	44-50	54
Dofetilide (250/1000 µg/die*) ^{21,22}	Torsione di punta	Clearance creatinina < 20 ml	Flutter atriale	71	66
Flecainide (200-300 mg/die) ^{45,46}	Effetto dromotropo negativo, scompenso cardiaco, flutter atriale 1:1, tachicardia ventricolare	Scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, blocco di branca sinistro	"Lone" FA	-	34-42
Chinidina (600-1500 mg/die) ²⁸	Torsione di punta, disturbi gastrointestinali, ↑ conduzione atrioventricolare	-	-	27-58	23-51
Procainamide (1000-4000 µg/die)	Torsione di punta, sindrome lupoide, disturbi gastrointestinali	Scompenso cardiaco	-	-	25
Propafenone (450-900 mg/die) ⁴⁷⁻⁴⁹	Effetto dromotropo negativo, scompenso cardiaco, flutter atriale 1:1, tachicardia ventricolare	Scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, blocco di branca sinistro	"Lone" FA	-	35-40
Sotalolo (240-320 mg/die) ^{50,51}	Torsione di punta, scompenso cardiaco, bradicardia	Asma bronchiale, bradicardia sinusale	Iperensione arteriosa	46-50	37-46

BPAC = bypass aortocoronario; FA = fibrillazione atriale. * = il dosaggio deve essere aggiustato per la superficie corporea, l'età, e la creatinina secondo il seguente schema: clearance creatinina > 60 ml/min dose 500 µg bid; 40-60 ml/min 250 µg bid; 20-40 ml/min 125 µg bid; < 20 ml/min controindicato.

zioni della terapia (15-40%) per la comparsa di effetti collaterali. In molti casi non è necessaria una sospensione completa della terapia; un dosaggio ridotto (500-1200 mg/settimana) può tuttavia ugualmente ridurre la loro incidenza senza incidere sull'efficacia terapeutica. Il sotalolo ed i farmaci antiaritmici della classe IC sono ugualmente efficaci soprattutto in pazienti giovani e senza cardiopatie organiche^{45-49,51,53}. Da ricordare la precauzione di iniziare la terapia con sotalolo con monitoraggio elettrocardiografico per verificare l'occorrenza di prolungamenti critici del QT, soprattutto in donne giovani e/o in caso di ipokaliemia. La compliance alla terapia può essere aumentata dalle nuove formulazioni a lento rilascio. Il metoprololo si è dimostrato ugualmente efficace nel mantenimento del ritmo sinusale sia in monoterapia⁵⁴ che in associazione ad amiodarone⁵⁵ o flecainide. La dofetilide si è dimostrata efficace³¹ pur necessitando di particolare attenzione nell'aggiustamento posologico in caso di ridotta funzione renale. La chinidina, farmaco sicuramente efficace²⁸, è stata tuttavia abbandonata per l'elevata incidenza di effetti proaritmici.

Nuovi farmaci antiaritmici

Al momento attuale una serie di nuovi farmaci antiaritmici caratterizzati da un effetto antifibrillatorio legato ad un prolungamento della durata del potenziale d'azione e della refrattarietà sono in sviluppo od in valutazione clinica. L'azimilide⁵⁶⁻⁵⁸ e l'ambasilide⁵⁹ hanno dimostrato di possedere una buona efficacia terapeutica associata ad un interessante profilo di sicurezza. Recentemente la moricizina si è dimostrata un'alternativa interessante a più noti farmaci antiaritmici⁶⁰.

Bibliografia

1. Hohnloser SH, Kuch KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation. Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789-94.
2. Strategy of treatment of atrial fibrillation (STAF) pilot-study: incidence. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 381-7.
3. Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management - the AFFIRM study design. The Planning and Steering Committee of the AFFIRM study for the NHLBI AFFIRM Investigators. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1198-202.
4. Zehender M, Hohnloser S, Muller B, Meinertz T, Just H. Effects of amiodarone versus quinidine and verapamil in patients with chronic atrial fibrillation: results of a comparative study and a 2-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1054-9.
5. Halinen MO, Huttunen M, Pakkinen S, Tarssanen L. Comparison of sotalol with digoxin-quinidine for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm (the Sotalol-Digoxin-Quinidine Trial). *Am J Cardiol* 1995; 76: 495-8.
6. Volgman AS, Carberry PA, Stambler B, et al. Conversion

- efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter and fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1414-9.
7. Madrid AH, Moro C, Marin-Huerta E, Mestre JL, Novo L, Costa A. Comparison of flecainide and procainamide in cardioversion of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1993; 14: 1127-31.
 8. Capucci A, Boriani G, Rubino I, Della Casa S, Sanguinetti M, Magnani B. A controlled study on oral propafenone versus digoxin plus quinidine in converting recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Int J Cardiol* 1994; 43: 305-13.
 9. Azpitarte J, Alvarez M, Baun O, et al. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, double-blind, controlled study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1649-54.
 10. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 542-7.
 11. Suttorp MJ, Kingma JH, Lie-A-Huen L, Mast EG. Intravenous flecainide versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1989; 63: 693-6.
 12. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992; 70: 69-72.
 13. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, De Langen CD, Van Wijk LM, Lie KI. Effects of flecainide on the atrial defibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1989; 63: 112-4.
 14. Galve E, Rius T, Ballester R, et al. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1079-82.
 15. Peuhkurinen K, Niemela M, Ylitalo A, Linnaluoto M, Lilla M, Juvonen J. Effectiveness of amiodarone as a single oral dose for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000; 85: 462-5.
 16. Vos MA, Golitsyn RS, Stangl K, et al. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. The Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. *Heart* 1998; 79: 568-75.
 17. Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, Das G. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989; 63: 925-9.
 18. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, VanderLugt JT. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. *Circulation* 1996; 94: 1613-21.
 19. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, et al. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 130-6.
 20. Greenbaum RA, Campbell TJ, Channer KS, et al. Conversion of atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm by dofetilide. The EMERALD study (European and Australian Multicenter Evaluative Research on Atrial Fibrillation Dofetilide) Study. (abstr) *Circulation* 1998; Special Issue: 1633.
 21. Singh S, Zoble RG, Yellen L, et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000; 102: 2385-90.
 22. Norgaard BL, Wachtell K, Christensen PD, et al. Efficacy and safety of intravenously administered dofetilide in

- acute termination of atrial fibrillation and flutter: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Danish Dofetilide in Atrial Fibrillation and Flutter Study Group. *Am Heart J* 1999; 137: 1062-9.
23. Falk RH, Pollak A, Singh SN, Friedrich T. Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. *Intravenous Dofetilide Investigators. J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 385-90.
 24. Suttorp MJ, Kingma JH, Jessurun ER, Lie-A-Huen L, van Hemel NM, Lie KI. The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1722-7.
 25. Lindeboom JE, Kingma JH, Crijns HJ, Dunselman PH. Efficacy and safety of intravenous dofetilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1031-3.
 26. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 857-65.
 27. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2574-9.
 28. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990; 82: 1106-16.
 29. Manning WJ, Silverman DI, Gordon SP, Krumholz HM, Douglas PS. Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med* 1993; 328: 750-5.
 30. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411-20.
 31. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000; 21: 66-73.
 32. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC, Kaleboubas MD, Chlouverakis GI, Vardas PE. Efficacy of amiodarone for the termination of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 58-61.
 33. Botto GL, Bonini W, Broffoni T, et al. Regular ventricular rhythms before conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17 (Part 2): 2114-7.
 34. Oral H, Souza J, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999; 340: 1849-54.
 35. Al-Dashti, Sami M. Dofetilide: a new class III antiarrhythmic agent. *Can J Cardiol* 2001; 17: 63-7.
 36. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Castro A, Chieffi M, Santini M. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 700-6.
 37. Veloso HH. Effects of oral sotalol administration before electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 1512-4.
 38. Lindell P, Svenarud P, Albage A, Carnlof C, van der Linden J. Electrical conversion of atrial fibrillation. Superior effects of biphasic transthoracic method when compared with the conventional monophasic method. *Lakartidningen* 2001; 98: 3319-21.
 39. Vitolo E, Tronci M, La Rovere MT, Rumolo R, Morabito A. Amiodarone versus quinidine in the prophylaxis of atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 1981; 36: 431-44.
 40. Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, Nademanee K, Middlekauff HR, Singh BN. Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol* 1995; 76: 47-50.
 41. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Piepoli MF. Safety of oral propafenone in the conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo-controlled multicenter study. *Int J Cardiol* 1999; 68: 187-96.
 42. Tuzcu EM, Gilbo J, Masterson M, Maloney JD. The usefulness of amiodarone in management of refractory supraventricular tachyarrhythmias. *Cleve Clin J Med* 1989; 56: 238-42.
 43. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-20.
 44. O'Keefe DB, Nicholls DP, Morton P, Murtagh GJ, Scott ME. Maintenance of sinus rhythm after elective cardioversion from chronic stable atrial fibrillation: amiodarone vs quinidine. (abstr) *Br Heart J* 1984; 51: 103.
 45. Pietersen AH, Hellemann H. Usefulness of flecainide for prevention of paroxysmal atrial fibrillation and flutter. Danish-Norwegian Flecainide Multicenter Study Group. *Am J Cardiol* 1991; 67: 713-7.
 46. Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, et al. Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy. A multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Circulation* 1989; 80: 1557-70.
 47. Lee SH, Chen SA, Chiang CE, et al. Comparisons of oral propafenone and quinidine as an initial treatment option in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a double-blind, randomized trial. *J Intern Med* 1996; 239: 253-60.
 48. A randomized, placebo-controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. UK Propafenone PSVT Study Group. *Circulation* 1995; 92: 2550-7.
 49. Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, Antman EM. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993; 71: 558-63.
 50. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Marketou ME, Kaleboubas MD, Simantirakis EN, Vardas PE. Low dose amiodarone and sotalol in the treatment of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a comparative, placebo controlled study. *Heart* 2000; 84: 251-7.
 51. Bellandi F, Simonetti I, Leoncini M, et al. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001; 88: 640-5.
 52. Horowitz LN, Spielman SR, Greenspan AM, et al. Use of amiodarone in the treatment of persistent and paroxysmal

- atrial fibrillation resistant to quinidine therapy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1402-7.
53. Clementy J, Dulhoste MN, Laiter C, Denjoy I, Dos Santos P. Flecainide acetate in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation: a nine-month follow-up of more than 500 patients. *Am J Cardiol* 1992; 70: 44A-49A.
 54. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 139-46.
 55. Giri S, White CM, Dunn AB, et al. Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery. The Atrial Fibrillation Suppression Trial (AFIST): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 830-6.
 56. Clemett D, Markham A. Azimilide. *Drugs* 2000; 59: 271-7.
 57. Corey AE, Al-Khalidi H, Brezovic C, et al. Azimilide pharmacokinetics upon multiple oral dosing. (abstr) *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 205.
 58. Pritchett EL, Page RL, Connolly SJ, Marcello SR, Schnell DJ, Wilkinson WE. Antiarrhythmic effects of azimilide in atrial fibrillation: efficacy and dose-response. Azimilide Supraventricular Arrhythmia Program 3 (SVA-3) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 794-802.
 59. Wang J, Feng J, Nattel S. Class III antiarrhythmic drug action in experimental atrial fibrillation: differences in reverse use dependence and effectiveness between d-sotalol and the new antiarrhythmic drug ambasilide. *Circulation* 1994; 90: 2032-40.
 60. Geller JC, Geller M, Carlson MD, Waldo AL. Efficacy and safety of moricizine in the maintenance of sinus rhythm in patients with recurrent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001; 87: 172-7.